

vidéo

audio

images

liens

Grégory Bozzini*,
Pierre Colin*,
Nacim Betrouni**,
Adil Ouzzane*,
Philippe Puech***,
Arnaud Villers*

Émergence des thérapies focales du cancer localisé de la prostate

Entre traitement radical et surveillance active, le traitement focal, en épargnant le parenchyme glandulaire sain, pourrait être une option intéressante (mais qui reste à démontrer) pour des cancers de pronostic bon ou intermédiaire.

L'augmentation récente de l'incidence du cancer de la prostate est rapportée au vieillissement de la population et à la diffusion du dépistage individuel comprenant un dosage annuel de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et le toucher rectal.¹

De manière inverse, on constate une diminution de la mortalité spécifique liée à ce cancer en raison du dépistage individuel qui permet de détecter les cancers à un stade précoce avant une éventuelle évolution extraglandulaire ou métastatique. Ce gain de survie est pondéré par un taux de surdiagnostic et de surtraitement important, avec la nécessité de dépister 1 055 patients dans le but d'éviter 1 décès par cancer de prostate d'après l'étude *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC).

Quelle place pour la thérapie focale dans le traitement du cancer de la prostate ?

Ces constatations remettent en cause le fait de proposer de manière systématique un traitement radical curatif à tous les patients ; en effet, ces traitements radicaux représentés par la prostatectomie totale, la radiothérapie externe et la curiethérapie sont grevés de complications invalidantes, avec en moyenne 50 % de dysfonction érectile, 10 % d'incontinence et 10 % d'atteinte rectale.

Cela a conduit au développement du concept de surveillance active qui peut être proposée pour des cancers de faible risque selon la classification de D'Amico (tableau 1).² Toutefois, cette modalité thérapeutique est génératrice d'angoisse pour le patient et présente un risque de sous-traitement en rapport avec une sous-stadification initiale.³

La surveillance active correspond donc à une option séduisante chez une cohorte de patients hypersélectionnés. Néan-

Ce qui est nouveau

Le dépistage du cancer de la prostate a entraîné une recrudescence des cancers localisés de risque intermédiaire chez des patients jeunes souhaitant éviter les effets secondaires des traitements radicaux.

Le développement des techniques d'imagerie (IRM multiparamétrique, imagerie de fusion écho/IRM) et de biopsie a permis un diagnostic topographique du cancer de plus en plus précis. Cette précision du stade et des contours permet de sélectionner les patients pour une thérapie focale.

* Service d'urologie, CHU de Lille, université Lille-Nord de France, 59000 Lille, France ; ** unité Inserm U703-Thérapies interventionnelles assistées par l'image et la simulation ; *** service de radiologie, CHU de Lille, université Lille-Nord de France, 59000 Lille, France.
arnaud.villers@chru-lille.fr ; bozzini_gregory@yahoo.fr

TABLEAU 1 Classification de D'Amico. Évaluation du risque de rechute biologique 10 ans après traitement local

	Stade TNM	Score de Gleason	Taux de PSA (ng/mL)
Faible*	≤ T2a (et)	≤ 6 (et)	≤ 10
Intermédiaire**	T2b (ou)	7 (ou)	10 à 20
Élevé**	≥ T2c (ou)	≥ 8 (ou)	> 20

PSA : antigène spécifique de la prostate ; TNM : *tumeur, nodes, metastasis*.

* Un faible risque implique la totalité des critères. ** Un haut risque ou un risque intermédiaire implique au moins un de ces critères.

moins, à mi-chemin entre les patients ayant ces tumeurs latentes et ceux ayant des tumeurs agressives, de volume important (nécessitant un traitement radical), il existe des patients ayant des tumeurs de pronostic bon et intermédiaire, selon D'Amico.² Pour ce groupe de patients dont la caractérisation n'est pas encore claire, un traitement focal paraît être une alternative séduisante en combinant destruction tumorale et faible morbidité, et pourrait donc s'intercaler entre traitements radicaux et surveillance active.

La thérapie focale ou ablation subtotale de la glande est définie comme une technique permettant de réaliser l'ablation d'une région cancéreuse connue de la prostate en épargnant le parenchyme glandulaire sain. Cette préservation a pour but de diminuer les effets indésirables (dysfonction érectile et incontinence) liés à la proximité des bandelettes neurovasculaires et du sphincter strié. Il s'agit donc « d'une ablation sélective de la zone malade afin de minimiser la morbidité sans compromettre l'espérance de vie ».⁴

Sélection des patients pour la thérapie focale

À l'heure actuelle, aucune donnée de niveau de preuve suffisant ne permet de déterminer un consensus clair sur les indications de la thérapie focale. De ce fait, cette modalité reste actuellement au stade de concept thérapeutique relevant uniquement de la recherche clinique expérimentale. Un panel d'experts internationaux a proposé des recommandations lors du deuxième *International Workshop on Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer* sur les indications de la thérapie focale.⁵ Elle doit être réservée à des patients de risque faible ou intermédiaire de D'Amico sans grade 4 de Gleason prédominant et de stade inférieur à T2b. Des biopsies systématisées par voie transrectale

TABLEAU 2 Essais de thérapie focale en cours en France

Nom de l'étude	Modalité énergétique utilisée	Phase de l'essai	Nombre de patients à inclure	Objectif primaire	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
HIFU/AFU/08.06	HIFU	2	140	Évaluation du contrôle de la maladie par des biopsies prostatiques à 6 mois	• ≤ cT2a • PSA ≤ 10 ng/mL • Gleason < 7 • IRM avec lésion située à plus de 6 mm de l'apex et 5 mm de la ligne médiane • Biopsies positives unilatérales et limitées à 1 ou 2 secteurs contigus de la prostate	Débitmétrie : débit urinaire < 12mL/s Résidu post-mictionnel > 100 mL Anomalie anatomique rectale ou anale
NCT01310894 (PCM301)	Vascular targeted PDT (VTP)	3	400 en Europe	Évaluation de l'efficacité du traitement par rapport à la surveillance active	• ≤ cT2a • PSA ≤ 10 ng/mL • Gleason < 7 • 2 à 3 carottes positives au maximum • Moins de 5 mm de tumeur par carotte	Volume prostatique < 20 cm ³ ou > 75 cm ³ Contre-indication à l'IRM
NCT01596816 (CKNO-PRO)	Complément d'irradiation stéréotaxique hypofractionné	2	76	Évaluation de la tolérance de la procédure, notamment d'un point de vue rectal et urinaire	• Stade intermédiaire de D'Amico : cT2b et/ou PSA entre 10 et 20 ng/mL et/ou Gleason à 7 • NO MO	Volume prostatique > 80 cm ³

D'après les sites Internet www.clinicaltrial.gov et www.urofrance.org. IRM : imagerie par résonance magnétique ; RPM : résidu post-mictionnel.

échoguidées associées à des biopsies prostatiques dirigées sur une lésion visualisée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique font partie du bilan habituel pour localiser précisément la tumeur et son extension. Des biopsies de saturation par voie transpérinéale peuvent aussi être réalisées.

Les tumeurs localisées au tiers inférieur de la prostate (apex) ou dans la partie antérieure ne sont pas actuellement retenues dans les indications du fait du risque d'incontinence par lésion sphinctérienne pour les lésions de l'apex et de la difficulté d'accessibilité aussi bien par voie transpérinéale que transrectale pour les tumeurs antérieures.

Plusieurs essais cliniques de thérapie focale utilisant différentes sources d'énergie sont actuellement en cours en France, et leurs critères d'inclusion sont résumés dans le tableau 2.

Modalités de la thérapie focale

La thérapie focale du cancer de la prostate au sens large regroupe différents schémas d'ablation de la glande prostatique qui sont détaillés dans la figure ci-dessous.⁶ Le plus répandu parmi eux est cependant l'hémi-ablation qui permet de préserver la bandelette neurovasculaire controlatérale.

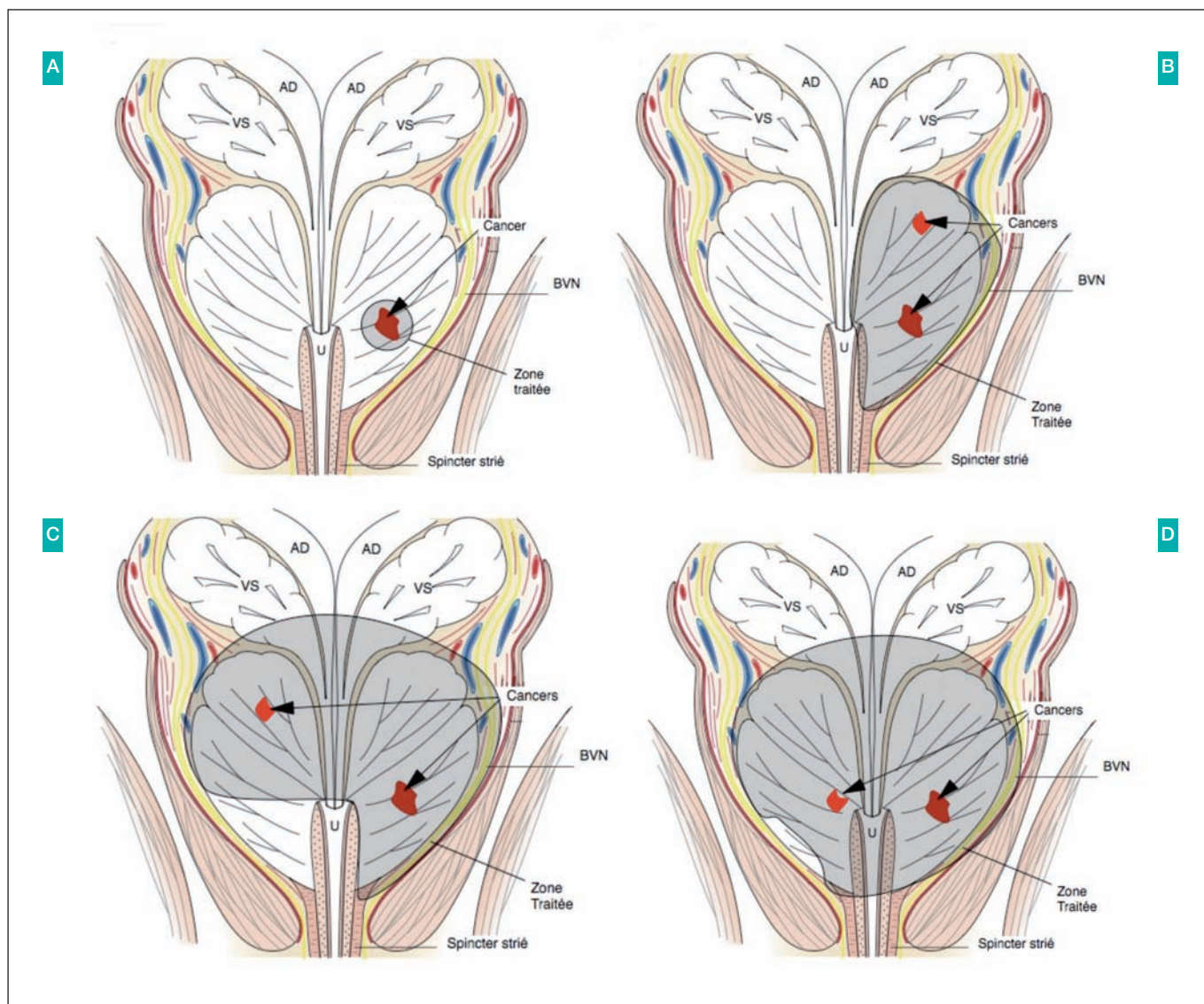


FIGURE Représentation des options de traitement en thérapie focale prostatique.

A) Véritable ablation focale. **B)** Hémiablation. La zone traitée est étendue à la bandelette vasculonerveuse ipsilatérale et au tissu périprostatique (traitement d'une possible extension tumorale extracapsulaire). **C)** Ablation des 75 % de la prostate. Les 25 % restants sont suivis en surveillance active. **D)** Ablation quasi totale. Une petite quantité de parenchyme.

D'après la réf. 6. AD : ampoule déférentielle ; BVN : bandelette vasculonerveuse ; U : urètre ; VS : vésicules séminales.

Guidage du traitement

Le guidage du traitement est actuellement réalisé le plus souvent par échographie transrectale. La thérapie focale avec contrôle IRM en temps réel et mise en place des aiguilles par assistance robotique fait l'objet de recherche.⁷ Les modalités échographiques émergentes telles que l'échographie de contraste, l'élastographie ou l'imagerie de fusion écho/IRM pourraient permettre d'augmenter la précision du diagnostic et du ciblage tumoral et méritent d'être évaluées dans le suivi du traitement.

Modalités

Afin de mettre en œuvre cette ablation focalisée du foyer tumoral prostatique, de nombreux types d'énergie peuvent être utilisés.

Ultrasons focalisés

La technique *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU) repose sur l'administration en un point focal d'ultrasons. De manière naturelle, les ultrasons déposent de l'énergie dans le tissu qu'ils traversent. Lors d'une échographie diagnostique, cette énergie déposée est insignifiante. En augmentant l'intensité et en focalisant la délivrance, l'HIFU permet de déposer une grande quantité d'énergie sur un point précis d'un tissu conduisant à la destruction de celui-ci par des phénomènes thermiques majoritairement. La source d'énergie est dans ce cas une sonde introduite par voie transrectale, et deux machines sont actuellement commercialisées (Ablatherm et Sonablate).

Récemment, une équipe anglaise a publié ses résultats montrant 77 % de biopsies négatives dans la zone traitée.⁸

Cryothérapie

Cette technique aboutit à la destruction des cellules prostatiques par des congélations brutales et répétées obtenues via l'introduction d'aiguilles par voie transpérinéale échoguidée. Une température de -40 °C peut être obtenue en utilisant du gaz argon. Cela repose sur la capacité des gaz pressurisés à geler (argon) ou réchauffer (hélium) un tissu quand ils sont dépressurisés selon des coefficients propres à chaque gaz (effet Joule-Thompson).

Photothérapie dynamique

Cette technique est fondée sur l'interaction entre de la lumière produite par une fibre laser, un agent photosensibilisant et l'oxygène tissulaire. Les fibres laser sont insérées dans la prostate par voie transpérinéale échoguidées. L'absorption d'un photon par le photosensibilisant lorsqu'il est illuminé à une longueur d'onde particulière entraîne une réaction en chaîne qui conduit au relargage de radicaux libres et d'enzymes antioxydantes ayant une activité cytotoxique propre. Ceux-ci provoquent également une destruction de la vascularisation tissulaire et une réaction inflammatoire aiguë.

Actuellement, un essai thérapeutique de phase III comparant surveillance active et photothérapie dynamique utilisant du Too-kad ou WST 11 est en cours de recrutement pour les tumeurs localisées de la prostate (NCT01310894).

POUR LA PRATIQUE

- L'épidémiologie du cancer de la prostate évolue, et on observe de plus en plus de cancers localisés de bon pronostic chez des patients jeunes.
- Sauf exception, le traitement focal du cancer de prostate doit être réservé à des patients de risque faible ou intermédiaire, ayant une tumeur bien différenciée (sans grade 4 prédominant) et de stade < T2b.
- Les différentes modalités de thérapie focale doivent pour l'instant rester confinées à la recherche clinique et ne sont donc pas recommandées en routine par les sociétés savantes françaises (AFU) et européennes (EAU).
- Seule l'inclusion de patients dans des essais cliniques prospectifs randomisés permettra d'évaluer de manière adéquate l'efficacité de ces techniques.
- De nombreuses sources d'énergie sont disponibles, et à ce jour aucune ne s'est montrée supérieure aux autres.
- Le développement de la robotique et des techniques de recalage d'image IRM/échographie devrait permettre d'augmenter la précision dans l'application de ces techniques dans un futur proche.

Thermothérapie laser interstitielle

Tout comme la photothérapie dynamique, cette technique est fondée sur l'utilisation d'un laser avec insertion des fibres en intraprostatique par voie transpérinéale. Toutefois, l'effet est ici thermique, avec un effet variable suivant la puissance du laser et son paramétrage. Cette source d'énergie a fait l'objet de plusieurs publications, essentiellement précliniques ou sur de faibles effectifs de patients et semble prometteuse.⁹

Autres techniques

Les techniques de radiothérapie telles que la curiethérapie, la *cyberknife*, la protonthérapie ou la radiothérapie par modulation d'intensité avec surboost de radiation sur le site tumoral sont à ce jour en mesure de réaliser une destruction focale du parenchyme prostatique.

D'autres sources d'énergie ont été utilisées afin d'obtenir une destruction focalisée du parenchyme prostatique (micro-ondes, radiofréquence ou électroporation), mais ces techniques sont soit en perte de vitesse soit trop jeunes pour faire l'objet d'un paragraphe dédié.

Obstacles actuels à l'utilisation en routine et voies de recherche

Le concept de thérapie focale reste controversé au sein de la communauté urologique du fait du caractère multifocal du cancer de la prostate. La multifocalité a été rapportée entre 50 et

87 % dans les séries contemporaines de prostatectomie totale. Toutefois, l'équipe de l'université de Stanford a montré qu'en cas de localisations multifocales, seul le volume de la lésion dite index (c'est-à-dire la lésion principale) est un facteur prédictif de progression. Le volume seuil de 0,5 cc est retenu actuellement pour parler de lésion de taille cliniquement significative (en comparaison de lésions de volume inférieur dites « indolentes »). Le traitement focal d'un foyer significatif associé à la surveillance d'un microfoyer tumoral contralatéral est donc une option envisageable.

Les données issues de la recherche clinique concernant la thérapie focale restent de faible niveau de preuve du fait d'effectifs faibles et du caractère rétrospectif, non randomisé et non comparatif des études. Les résultats cliniques préliminaires sont cependant encourageants en ce qui concerne le contrôle tumoral, même si le recul est insuffisant pour tirer des conclusions définitives. En ce qui concerne les résultats fonctionnels sur la fonction érectile et la continence, toutes les études s'accordent pour montrer une nette supériorité en comparaison des traitements radicaux.¹⁰

Plusieurs protocoles prospectifs randomisés sont actuellement en cours de recrutement, et seule l'inclusion de patients dans ces essais permettra d'évaluer de manière adéquate l'efficacité de ces traitements.

Les obstacles au développement de la thérapie focale sont de trois ordres : identification précise de la localisation et de l'agressivité de la tumeur, ciblage précis de la tumeur par les techniques de thérapie focale, et enfin absence de modalités fiables et documentées d'évaluation et de suivi du traitement. L'identification précise de la localisation de la lésion repose sur l'IRM multiparamétrique associée à la réalisation de biopsies prostatiques systématisées et combinées à des biopsies dirigées sur les cibles. Les foyers tumoraux de plus de 0,5 cc peuvent ainsi être détectés avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 88 %.¹¹ En ce qui concerne le ciblage peropératoire de la tumeur, l'IRM en temps réel avec mise en place des aiguilles par assistance robotique fait l'objet de recherche.⁷ Les modalités échographiques émergentes telles que l'échographie de contraste, l'élastographie ou l'imagerie de fusion écho/IRM devraient permettre d'augmenter la précision du diagnostic et du ciblage tumoral et méritent d'être évaluées dans le suivi du traitement.

En effet, les modalités de suivi postopératoire sont encore mal définies. Celui-ci est le plus souvent effectué par des dosages du PSA total, associés à une surveillance par IRM prostatique multiparamétrique et biopsies prostatiques, mais aucune donnée scientifique robuste ne supporte ce schéma de surveillance. •

SUMMARY The outbreak of focal therapy for localized prostate cancer management

These last years, focal therapy is emerging as an intermediate management technique between radical approaches (radical prostatectomy, external beam radiation and brachytherapy) and active surveillance to manage some early stage prostate cancer. Different energy modalities are currently being developed. Prostatic tumour destruction can be achieved with different energies: freezing effect for cryotherapy, thermal effect using focalized ultrasound for HIFU and using thermal effect of light for FLA, and activation of a photosensitizer by light for PDT. Those techniques carry a low morbidity but clinical experience is limited regarding to oncologic outcome. Prospective clinical trials are needed to highlight the full potential of this promising treatment modality.

RÉSUMÉ Émergence des thérapies focales du cancer localisé de la prostate

La thérapie focale du cancer de la prostate est une modalité thérapeutique émergente s'inscrivant entre les traitements de la glande entière (prostatectomie totale, radiothérapie externe et curi-thérapie) et la surveillance active dans la prise en charge des cancers localisés. Différentes sources d'énergie sont en cours de développement ou d'évaluation pour l'ablation d'une tumeur prostatique : la congélation pour la cryothérapie, l'effet thermique pour les ultrasons focalisés et la thermothérapie interstitielle, et l'activation intravasculaire d'un photosensibilisant par la lumière pour la photothérapie dynamique. Ces techniques n'entraînent peu ou pas de séquelles fonctionnelles. Leur efficacité est rapportée dans deux études avec 77 % de biopsies négatives dans la partie traitée, ce qui est insuffisant pour une validation en routine. L'inclusion de patients dans des essais randomisés prospectifs permettra ou non de confirmer leur intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer* 2010;46:3040-52.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al.; SPCG-4 investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
4. Bostwick DG, Waters DJ, Farley ER, et al. Group consensus reports from the Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinoma, Celebration, Florida, February 24, 2006. *Urology* 2007;70:42-4.
5. De la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, et al. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. *J Endourol* 2010;24:775-80.
6. Polascik TJ, Mayes JM, Mouraviev V. Nerve-sparing focal cryoablation of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19:182-7.
7. Ukimura O, Hung AJ, Gill IS. Innovations in prostate biopsy strategies for active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol* 2011;21:115-20.
8. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13:622-32.
9. Colin P, Mordon S, Nevoux P, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: definition, needs, and future. *Adv Urol* 2012;2012:589160.
10. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol* 2012 Jul 11. [Epub ahead of print]
11. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaître L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol* 2006;176:2432-7.

Les auteurs sont investigateurs dans l'essai Steba PCM301 (entreprise Steba Biotech) et AFU-HIFU hémi-ablation.

P. Colin déclare des interventions ponctuelles pour Steba Biotech (co-investigateur des essais cliniques NCT00975429 et NCT00975429).

A. Villers déclare participer à des essais cliniques et avoir fait des conférences pour Steba Biotech.

Nacim Betrouni déclare des interventions ponctuelles pour Steba Biotech.

P. Puech déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.